

Komentár

k súhrnu odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu akútneho srdcového zlyhávania

Odporúčania pre diagnostiku či liečbu, publikované veľkými odbornými spoločnosťami, majú za cieľ informovať lekárov o prínose/riziku diagnostického a/alebo liečebného prístupu. Odporúčania pomáhajú pri rozhodovaní v celkovom manažmente chorých. Definitívne rozhodnutie však vždy zostáva na konkrétnom lekárovi, pri konkrétnom pacientovi a v danej konkrétnej situácii. Hoci požiadavky na vypracovanie týchto odporúčaní sú jasne definované (prehľad problému expertmi v danom probléme, prehľad o všetkých dostupných informáciách v danom probléme, analýza týchto informácií expertmi, neovplyvnený výstup pre prax), nie všetky odporúčania ich spĺňajú. Zdá sa, že Európska kardiologická spoločnosť je schopná túto náročnú úlohu plniť na najvyššej úrovni. Od nás, ktorí sa pokúšame „adaptovať“ či „uviesť“ do života v našom prostredí tieto odporúčania, sa žiada nielen predloženie odporúčaní, ale i podpora ich uvedenia do praxe a do života. Očakáva sa tiež reanalýza ich uplatnenia v praxi. Bez Vás, kolegovia a priatelia, to však nejde. Keďže toto sú prvé odporúčania pre liečbu pacientov s akútnymi formami srdcového zlyhávania pre rutinnú prax, potešíme sa preto i Vaším skúsenostiam a názorom v tejto oblasti. Spoločne snáď zlepšime osud týchto ťažko chorých osôb.

Predkladáme Vám komentár či stanovisko k odporúčaniam pre diagnostiku a liečbu dospelých osôb s akútnym srdcovým zlyháváním (ASZ) (uprednostňujeme termín „akútne srdcové zlyhávanie“ pred termínom „akútne srdcové zlyhanie“).

Epidemiológia/etiológia akútneho srdcového zlyhávania

Napriek skutočnosti, že mortalita i morbidita v dôsledku koronárnej artériovej choroby srdca a artériovej hypertenzie má vo vyspelých krajinách klesajúci trend, srdcové zlyhávania predstavuje skutočnú epidémiu s vysokou mortalitou a astronomickým liečebným finančným rozpočtom (10 – 38 miliárd USA dolárov). ASZ s prevalenciou asi 2 % – 6 % je jedným z najčastejších syndrómov v emergentnej medicíne, stále s vysokou hospitalizačnou mortalitou. Epidemiologické údaje a štúdie, ktoré sa zaoberajú liečbou ASZ, podstatne zaostávajú oproti údajom a štúdiám s chronickým srdcovým zlyháváním alebo s akútnym infarktom myokardu (AIM). Závažnosť ASZ a potrebu prvých odporúčaní dokumentuje aj pretrvávajúca skutočnosť, že počet hospitalizácií/rok pre ASZ prevyšuje v USA počet hospitalizácií/rok pre AIM (ASZ: 995 000 vs AIM: 795 000), frekvencia rehospitalizácií pre ASZ je oproti AIM vysoká, chýbajú tiež rozsiahle placebo kontrolované štúdie (ASZ: 2 vs AIM: > 100), taktiež mortalita je vyššia oproti AIM (ASZ: 10 %/60 deň vs AIM: 3 – 9 %/30deň) (1). Citácie o ASZ – tejto „Popolušky“ v problematike srdcového zlyhávania – sú zriedkavé (ASZ: 172 vs AIM: 5 113, údaj za roky 2001 – 2004) (1). Zdôraznením uvedenej skutočnosti je aj to, že v predkladaných odporúčaníach sú závery odporúčaní v kontexte medicíny dôkazov („evidence based medicine“) väčšinou v indikačnej triede „II“ s úrovňou dôkazu „C“.

Potešiteľné je, že okrem doterajších zriedkavých prehľadov o ASZ (Acute Heart Forum 2001 s našou participáciou, EuroHeart Failure Forum 2003) v súčasnosti už môžeme využívať rozsiahly americký register ASZ „ADHERE“ (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) a francúzsku štúdiu „EFFICA“ (Epidemiologie Francaise de l'Insuffisance Cardiaque Aigue) (2 – 4). Až 20 % pacientov s ASZ pri prijatí do nemocnice má diastolickú dysfunkciu pri ejekčnej frakcii ľavej srdcovej komory nad 40 % a dekompenzované chronické kongestívne srdcové zlyhávania sa vyskytuje u 30 % pacientov s ASZ (1, 4).

Predĺžovanie veku vo vyspelých krajinách a zlepšená starostlivosť o pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (najmä s ICHS a jej akútnymi formami) zvyšujú výskyt pacientov v terminálnej fáze kardiovaskulárneho ochorenia, t. j. zvyšujú výskyt prípadov chronického srdcového zlyhávania (SZ). To je hlavná „živná pôda“ pre vznik akútnych foriem/epizód SZ, pretože „fragilita“ týchto pacientov (daná vekom, zníženou liekovou compliance, komorbiditami, častou renálnou dysfunkciou, hepatálnou dysfunkciou, často prekonaným infarktom myokardu, prítomnou chronickou ischémiou myokardu, polyfarmakoterapiou, anémiou...) je veľká. Pacienti s ASZ na pozadí chronického SZ majú veľmi zlú prognózu, najmä pri vzniku akútneho infarktu myokardu (ročná mortalita tu býva až 30 %) (5). Odhady rizika mortality a rehospitalizácie do 60 dní od prijatia varírujú medzi 30 – 60 % v závislosti od charakteristík postihnutých pacientov (2). Akútna dekompenzácia chorých s chronickým SZ je jednou z najčastejších indikácií k hospitalizácii pacientov v USA a odčerpá 75 % finančných nákladov v rámci starostlivosti o pacientov so srdcovým zlyháváním. Až 40 % týchto pacientov zomiera do roka po akútnej exacerbácii chronického SZ.

Definícia a klasifikácia

Klinický syndróm ASZ zahŕňa heterogénnu populáciu pacientov a ide o klinický stav rýchlo vzniknutých symptómov a prejavov abnormálnej srdcovej (systolickej a/alebo diastolickej) funkcie. Často je to život ohrozujúce „ochorenie“, ktoré vyžaduje hospitalizáciu na intenzívnej jednotke a okamžitú liečebnú intervenciu. Intenzita a charakter prejavov môžu byť niekoľkoraké: (a) akútna srdcová dekompenzácia s potrebou okamžitej liečby, (b) hypertenzická kríza s prejavmi ľavokomorového srdcového zlyhávania (niekedy až charakteru pľúcneho edému), (c) pľúcny edém s ohrozením života (nie na základe arteriálnej hypertenzie) a (d) kardiogénny šok. Zriedkavejšie sa stretáme so septickým šokom či inou príčinou zlyhávania srdca s vysokým minútovým výdajom (ťažká anémia, tyreotoxikóza), alebo so zlyháváním najmä pravého srdca. Pre akútne formy SZ v súvislosti s akútnym koronárnym syndrómom máme ešte k dispozícii klinickú klasifikáciu podľa Killipa-Kimbala (všeobecne známa a používaná) a Forresterovú (hemodynamickú) klasifikáciu (všeobecne známa, nie však často používaná). Užitočná je tiež klinická klasifikácia intenzity ASZ: trieda I („pacient je“ teplý a su-

chý, t. j. bez edémov a s dobrou perfúziou tkanív), trieda II („je“ teplý a vlhký, t. j. s edémami, ale s dobrou tkanivovou perfúziou), trieda III (studený a suchý, t. j. v hypoperfúzii organizmu bez opuchového stavu) a trieda IV (studený a vlhký, t. j. v hypoperfúzii a s opuchovým stavom).

Patofyziológia akútneho srdcového zlyhávania

Patofyziológia ASZ je zložitá, ale spoločným menovateľom je neschopnosť myokardu udržať srdcový výdaj v dostatočnej veľkosti pre potreby organizmu. Najčastejšie treba riešiť problém myokardiálnej ischémie – buď akútnej formy (tzv. omráčený myokard), alebo formy chronickej (tzv. hibernovaný myokard). Dnes máme diagnostické nástroje, ktorými možno prítomnosť týchto (aj iných) prírodných faktorov ľahko zistiť, a máme i nástroje či liečebné postupy ako ich zmierniť či odstrániť.

Diagnostika

Riadime sa klinickým stavom i odpoveďou na liečbu. Pri diagnostike pomáha EKG vyšetrenie (zistí infarkt myokardu, prítomnosť myokardiálnej ischémie či arytmiu), RTG vyšetrenie hrudníka (zistí prítomnosť aj intenzitu ľavostrannej kardiálnej dekompenzácie), ECHOKG vyšetrenie (preukáže systolickú či diastolickú dysfunkciu, veľkosť srdcových oddielov, regurgitácie chlopní a iné komplikácie: ruptúra prepážok, výpotok, intrakavitárnu trombózu, iné nálezy...) a biochemické vyšetrenia (BNP v sére, diagnostika renálnej dysfunkcie, prítomnosť diabetu, prítomnosť minerálnej dysbalancie pri arytmiách a iné vyšetrenia) či hematologické vyšetrenie (anémia, protrombotické stavy, počet trombocytov, hodnotenie INR pri antikoagulačnej liečbe).

Liečba: ciele a prístupy

Manažment chorých s ASZ sa odvíja od patofyziologického pochopenia ASZ. Dve skutočnosti udržiavali určitý pesimizmus a sklamanie v kontexte farmakologickej liečby ASZ. Prvá skutočnosť je, že za ostatných 15 rokov (od roku 1987 do rokov 2001 – 2002) nebol schválený žiaden nový preparát, či už inotropný alebo vazodilatačný pri liečbe chorých s ASZ. Druhá skutočnosť je, že metaanalýza štúdií s inotropnou vnútrožilovou podporou u pacientov so srdcovým zlyháváním poukázala na trend zvýšenia mortality, a navyše perorálne inotropné prípravky (ibopamín, milrion) boli nevhodné.

Bezprostredným cieľom liečby chorého s ASZ je zlepšiť symptómy a stabilizovať hemodynamický stav. Najlepšie je hospitalizovať a prijať pacienta na „intenzívku“, kde je k dispozícii nielen skúsený personál, ale i možnosť monitorovania stavu pacienta a dostupnosť vyšetrení (EKG, ECHOKG, RTG hrudníka, biochemické vyšetrenie). Tieto vyšetrenia potom určujú ďalší liečebný postup. Invazívne monitorovanie treba starostlivo, citlivo, ale nie rutinne indikovať. V predkladaných odporúčaníach je uvedená medicína dôkazov v tejto oblasti invazívneho monitorovania väčšinou v indikačnej triede „Ib“ a na hladine dôkazov „C“. Treba preto počkať na definitívne závery nových štúdií (ESCAPE).

V kontexte komplexnej liečby chorých s ASZ môžeme všeobecne povedať, že títo pacienti sú zraniteľní v mnohých smeroch: (a) ľahko akvirujú nozokomiálne infekcie (respiračné, močové), ktoré treba okamžite liečiť, (b) u diabetikov (prediabetikov) dochádza často k metabolickej dekompenzácií, ktorá zhoršuje prognózu pacientov a tiež vyžaduje okamžitú intervenciu, (c) treba predchádzať či liečiť katabolický stav a (d) predísť/liečiť renálnu dysfunkciu.

Pri liečbe zabezpečujeme dobrú saturáciu krvi kyslíkom (riešiame tým nielen myokardiálnu ischémiu a dysfunkciu, ale i dysfunkciu ďalších orgánov), niekedy aj využitím ventilačnej (prístrojovej) podpory. Medzi používané farmaká patrí morfín (najmä u pacienta s ťažkým dyspnoe), ktorý zabezpečuje aj venodilatáciu, ďalej anti-koagulačná liečba (akútny koronárny syndróm, predsieňová fibrilácia, ťažké srdcové zlyhanie so stázou), vazodilatačná liečba (nitraty), často venózne aplikované napríklad nitroprusid sodný, ale v zahraničí sú dobré skúsenosti s nesiritidom (rekombinantným ľudským BNP intravenózne), liečba diuretikami (preferujeme i. v. liečbu kľúčovými diuretikami, možná je aj ich kombinácia s tiazidmi i spironolaktómom. Jestvujú situácie, keď zistíme rezistenciu na liečbu diuretikami alebo nefrotoxicitu či nežiaduce účinky tejto liečby – oba stavy významne zhoršujú prognózu pacientov. Opatrnosť sa žiada s liečbou blokátormi betaadrenergých receptorov (betablokátormi, BB) – osobne ich pokladáme v tejto akútnej fáze srdcového zlyhávania za kontraindikované. Podľa našich dostupných vedomostí nie sú doposiaľ randomizované štúdie s BB pri liečbe ASZ. Treba však rozlíšiť tri situácie:

- Pacienta po stabilizácii ASZ v rámci AIM indikujeme na liečbu BB podanú ešte v nemocnici. V súčasnosti nie je však jednoznačne doriešená otázka podávania BB v rámci liečby AIM primárnou priamu koronárnou angioplastikou (chýbajú v tejto situácii randomizované kontrolované štúdie).
- Pacient chronicky liečený BB v rámci chronickeho SZ a ktorý dostal akútnu epizódu SZ: v tomto prípade uprednostňujeme podstatne znížiť dávku BB alebo podľa závažnosti klinického stavu prechodne na krátky čas vysadiť BB a začať okamžite komplexnú liečbu ASZ. V prípade potreby pozitívnej inotropnej podpory je lepšie voliť inhibítor fosfodiesterázy III (enoximón – u nás nedostupný, milrion), alebo ak nie je pacient v závažnej hypotenzii (< 90 mmHg) levosimendan. V rámci Slovenska môžeme iba smutne konštatovať, že táto finančne náročná inotropná liečba je zriedkavá, a preto väčšina pracovišťa používa „klasickú“ pozitívnu inotropnú liečbu – dopamín, dobutamín. V prípade podávania dobutamínu u chorých na chronickej liečbe BB je potreba často vysokodávovať dobutamín, aby sa dosiahol jeho inotropný efekt. Pri podávaní dobutamínu je potrebné vysadiť karvedilol, nie je to však absolútne nevyhnutné pre metoprolol (6).
- U chorých s chronickým SZ, ktorí neboli liečení BB, sa indikuje liečba BB zvyčajne po dvoch až štyroch dňoch po zvládnutí ASZ.

Zo skúseností našej klinickej praxe môžeme konštatovať, že najväčší prínos z liečebného podania BB v rámci ASZ (najčastejšie metoprolol v dávke 1,25 mg – 5 mg i. v. podľa potreby opakovane a s prechodom na per os liečbu) majú chorí s „de novo“ vzniknutým ASZ, u ktorých sa prejavuje ischémiá, tachykardia a systolická hypertenzia.

Veľkou nádejou pre pacientov s ASZ sú dva nové preparáty:

- nesiritid – rekombinovaný ľudský mozgový (B-typ) natriumretický peptid, ktorý významne okrem iného (inhibícia neurohormálneho a sympatickeho systému) ovplyvňuje preload, afterload, čím zvyšuje srdcový výdaj bez priamych inotropných účinkov. Podanie nesiritidu (exogenného natriumretického peptidu) je peknou farmakologickou liečbou ASZ podloženou patofyziologickým mechanizmom samotného ASZ (zlyhávajúce srdce produkuje BNP...). Nesiritid i. v. oproti i. v. nitroglycerínu signifikantne rýchlejšie znižuje vysoký zaklinený tlak v pľúcnicí a efekt pretrváva ešte 24 hodín (7). Chýbajú doposiaľ dôkazy o znížení mortality a rehospitalizácii chorých s ASZ lie-

čených nesiritidom. V súčasnosti sa okrem iného, skúma bezpečnosť nesiritidu (8). Ďalšie štúdie by mali definitívne upresniť liečebné postavenie finančne náročného nesiritidu v klinickej praxi.

- Levosimendan – kalciový senzitizer, ktorý má špecificky duálny, doposiaľ nie jednoznačne vysvetlený mechanizmus účinku s výsledným efektom zvýšenia kontrakility myokardu (bez potreby zvýšenia dodávky kalcia do myocytu) a s liečebným vplyvom i na systémovú a pľúcnu cirkuláciu. Levosimendan zlepšuje srdcový výdaj, priaznivo ovplyvňuje preload, afterload a koronárny prietok. Špecificky duálny mechanizmus levosimendanu sa skladá z:

- a) senzitivizácie kalcia so zvýšením kontrakility myokardu
- b) aktivácie draslíkových kanálov so zvýšením venózne, artériovej a koronárnej vazodilatácie

Prvé štúdie potvrdzujú „rastúci optimizmus“ (rýchle zlepšenie hemodynamiky, symptomatológie, pretrvávanie zlepšenej kvality života, trend k zníženiu mortality) pre novší farmakologický manažment tejto ťažkej skupiny trpiacich pacientov (7 – 10). Mimo-riadny prínos pre liečebný manažment ASZ levosimendanom sa očakáva od výsledkov prebiehajúcich mortalitných štúdií. Nové farmakologické liečebné postupy môžu pozitívne ovplyvniť nielen skupinu chorých s akútnou srdcovou dekompenzáciou, ktorá je refraktérna na doterajšiu klasickú liečbu, ale aj pacientov čakajúcich na definitívnu liečbu (preklopenie k transplantácii srdca), ďalej pri stavoch, kde „čakáme“ na zotavenie srdca (omráčený myokard), ďalej v paliatívnej liečbe alebo aj v rámci nastavovania pacientov na BB liečbu.

Predkladané odporúčania poskytujú a rozoberajú informácie, v súlade súčasnej medicíny dôkazov, aj o antikoagulačnej liečbe, liečbe srdcovými glykozidmi, vazopresormi, ACE inhibítormi, mechanickými podpornými obehmi a vzťahujú sa aj na chirurgickú liečbu niektorých závažných životohrozujúcich stavov chorých s ASZ. V rámci Slovenska nedostatkom súčasného manažmentu ASZ je nárast skupiny chorých s refraktérnym ASZ alebo s tzv. end-stage (A)SZ, kvôli nedostatku „nepravého“ podporného obehu, ktorým je intraaortálna balóniková kontrapulzácia (finančný problém, zaškolenie personálu), totálneho chýbania v rámci celého Slovenska mechanických cirkulačných podporných systémov, ďalej z finančných dôvodov prakticky nedostupnosť tak potrebnej farmakologickej liečby – levosimendanom, milrinonom, enoximonom a nedostatok špecializovaných a dostatočne finančne saturovaných centier pre liečbu srdcového zlyhávania.

Súhrne môžeme konštatovať, že v rámci liečby ASZ chýbajú výsledky mortalitných štúdií tak, ako to napríklad poznáme pri liečbe akútneho koronárneho syndrómu (protidoštičková liečba, farmakologická reperfúzna liečba...). Napriek tomu, že chýba dostatočný počet randomizovaných klinických štúdií, predkladané odporúčania vychádzajúce z doterajšej klinickej praxe, sú cenným prínosom pre súčasný komplexný manažment chorých s ASZ. Tu je cesta stále otvorená pre každé pracovisko. Potreba mortalitných štúdií a získanie vedomostí o dlhodobom liečebnom benefite chorých s ASZ sú imperatívnou požiadavkou pre našu každodennú klinickú prax.

Na záver nášho komentára treba oceniť úsilie Európskej kardiologickej spoločnosti a jej Asociácie pre srdcové zlyhávanie pri tvor-

be práve vychádzajúcich odporúčaní. Vzniklo výzvou klinickej reality a potreby našich pacientov. Bude užitočné, ak naši lekári siahnu po týchto informáciách a prispejú potom kvalitnejšou diagnostikou i liečbou k zlepšeniu prognózy týchto ťažko chorých osôb. Odporúčame tento dokument do pozornosti nielen kardiológom, ale i internistom a ďalším intenzivistom. ASZ sa pomaly, ale iste mení z „Popolušky“ výskumu srdcového zlyhávania na „Princeznú“ s novými poznatkami a vedomosťami v „smutnom Kráľovstve srdcového zlyhávania“.

Literatúra

1. Felker GM, Adams K, Konstam M, et al. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification and risk stratification. *Am Heart J* 2003;145:S18–S25.
2. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442–463.
3. Gheorghide M, Filippatos G. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: ADHERE Registry. *Eur Heart J* 2005;7(Suppl. B):B13–B19.
4. Zannad F. Acute heart failure syndromes: the „Cinderella“ of heart failure research. *Eur Heart J* 2005;7(Suppl.):B8–B12.
5. Stevenson R, Rajadayan K, Wilkinson P, et al. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. *Br Med J* 1993;307:349–353.
6. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomised comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248–1258.
7. Publication Committee for the VMAC Investigators. *J Am Med Assoc* 2002;287:1531–1540.
8. Sackner-Bernstein JD, Skopicki H, Aaronson K. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487–1491.
9. Follath F, Cleland J, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196–202.
10. Moiseyev VS, Poder P, Andrejvs A, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomised, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422–1432.

Autori komentára:

Prof. MUDr. Vasil Hricák, PhD, MFSC

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FACP, FEFIM